

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-170167

(P2001-170167A)

(43)公開日 平成13年6月26日(2001.6.26)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマコード(参考)

A 6 1 M 1/14

A 6 1 M 1/14

4 C 0 7 7

審査請求 未請求 請求項の数5 O L (全 7 頁)

(21)出願番号

特願平11-362960

(22)出願日

平成11年12月21日(1999. 12. 21)

(71)出願人 000003159

東レ株式会社

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

(72)発明者 小澤 英俊

滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内

(72)発明者 中島 秀和

滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内

(72)発明者 和田 茂久

滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 透析器の製造方法および滅菌法

(57)【要約】

【課題】親水性高分子の溶出が少なく、かつ、軽量で取扱性に優れた血液処理用透析器およびそれに適した血液処理用半透膜の製造方法および滅菌法を提供する。

【解決手段】(1)疎水性高分子と親水性高分子とを構成成分として含んで成る半透膜を収容した透析器の製造方法において、該半透膜に、半透膜の自重に対して100～600%の水を抱液させ、該透析器内を不活性ガス雰囲気とした後、ガンマ線照射を行う透析器の製造方法。

(2)疎水性高分子と親水性高分子とを構成成分として含んで成る半透膜を収容した透析器の滅菌方法において、該半透膜に、半透膜の自重に対して100～600%の水を抱液させ、該透析器内を不活性ガス雰囲気とした後、ガンマ線照射を行う透析器の滅菌方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】疎水性高分子と親水性高分子とを構成成分として含んで成る半透膜を収容した透析器の製造方法において、該半透膜に、半透膜の自重に対して100%以上の水を抱液させ、該透析器内を不活性ガス雰囲気とした後、ガンマ線照射を行うことを特徴とする透析器の製造方法。

【請求項2】半透膜の自重に対して、100%以上、600%以下の水を抱液することを特徴とする請求項1記載の透析器の製造方法。

【請求項3】該疎水性高分子がポリスルホン系樹脂、該親水性高分子がポリビニルピロリドンである請求項1または請求項2記載の透析器の製造方法。

【請求項4】該不活性ガスが、窒素又は炭酸ガスであることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の透析器の製造方法。

【請求項5】疎水性高分子と親水性高分子とを構成成分として含んで成る半透膜を収容した透析器の滅菌方法において、該半透膜に、半透膜の自重に対して100～600%の水を抱液させ、該透析器内を不活性ガス雰囲気とした後、ガンマ線照射を行うことを特徴とする透析器の滅菌方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、乾燥前後における膜性能の変化が少なく、かつ親水性高分子の溶出が少ない半透膜を収容した透析器の製造方法並びに滅菌法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】人工腎臓を含む血液処理用の半透膜は、天然素材セルロース、また、その誘導体であるセルロースジアセテート、セルローストリアセテート、時代の変化とともに、合成高分子が登場し、ポリスルホン、PMMA、ポリアクリロニトリルなどが幅広く使用され、近年ではセルロースをPEGなどで処理し、血液適合性を改良した改質膜も使用されるようになってきた。慢性腎不全患者の血液処理法についてはアルブミンの漏れは最小限に抑えつつ、その他の低分子蛋白を積極的に除去する試みがなされている。膜の改良だけでなく、血液透析濾過法(HDF)や、プッシュ&プル法が透析効率の向上や低分子蛋白の積極除去のため開発された。現在、膜素材の中で透水性能が高いポリスルホンが、このような透析手法の進歩に合致したものとして、幅広く使用されるに至っている。ポリスルホンは熱可塑性の耐熱エンジニアリングプラスチックとして自動車、電気、医療用具の分野で幅広く用いられているが、ポリスルホンのみで透析膜を作った場合、分子間凝集力が強く、ポアサイズのコントロールができないだけでなく、疎水性のために血液との親和性に乏しく、血小板などの血液成分が付着しやすく、残血の原因となるだけでなく、膜性能の低下

も激しく起こる。さらに、エアーロック現象を起しやすいため、このままでは血液処理用に用いることはできない。従って、孔形成材として無機塩などを混入し、脱離することで孔を形作り、後で親水化処理する方法や、予め、親水性高分子を造孔剤として混入し、脱離させてポアを形成後、残った親水性成分で同時にポリマー表面を親水化し、これを半透膜、逆浸透膜として用いる方法が考案された。例示すると(1)金属塩を入れて製膜する方法(2)親水性高分子を入れて製膜する方法(3)多価アルコールを入れて製膜する方法などがすでに開示されている。しかし、特開昭61-232860、特開昭58-114702のようにポリエチレングリコール等の多価アルコールを入れて製膜を行う場合、洗浄が不十分の場合、膜に残存するポリエチレングリコール等の溶出によって、透析時に患者の目に異常が起こる場合もある。金属塩類の場合はポアサイズが大きすぎて透析膜には不適である。また、特公平5-54373では充填液を用いない透析器(ドライタイプ)の透析膜が記載されているが、親水性高分子の溶出が少なく、かつ透水性能が高いドライタイプの膜は開示されていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】長期透析による副作用、合併症が数多く報告され、ポリスルホン血液透析膜に多く含まれる親水性高分子は人体から見れば異物である。この溶出を抑えることは長期透析時の体内蓄積を防ぎ、副作用を防止する観点から重要な技術である。すでに水充填のγ線滅菌品(ウェットタイプ)では、高透水性能を有し、かつ、架橋されることにより親水性高分子の溶出が押さえられている膜が知られているが、水充填のため重く、取扱性に欠けるという問題があった。

【0004】本発明は、この技術とは異なり、軽い・凍結しないなどの利点があるドライタイプの透析器において、従来欠点とされていた透水性・透析性能をウェットタイプ並に向上させ、かつ従来のドライタイプ膜において施されているエチレンオキシドガス(以下EOGと略す。)滅菌、高圧蒸気滅菌品では困難であるとされた、膜の親水性高分子の溶出を押さえた透析器の製造方法および滅菌方法を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、上記目的を解決するために、下記の構成を有する。

【0006】(1)疎水性高分子と親水性高分子とを構成成分として含んで成る半透膜を収容した透析器の製造方法において、該半透膜に、半透膜の自重に対して100～600%の水を抱液させ、該透析器内を不活性ガス雰囲気とした後、ガンマ線照射を行うことを特徴とする透析器の製造方法。

【0007】(2)疎水性高分子と親水性高分子とを構成成分として含んで成る半透膜を収容した透析器の滅菌方法において、該半透膜に、半透膜の自重に対して10

10

20

30

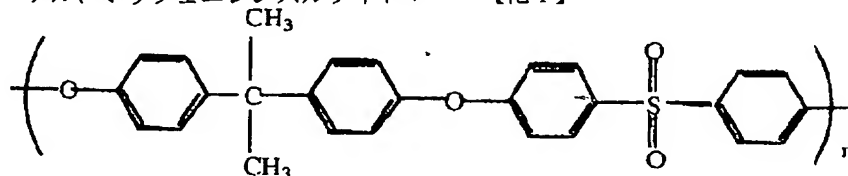
40

50

0～600%の水を抱液させ、該透析器内を不活性ガス雰囲気とした後、ガンマ線照射を行うことを特徴とする透析器の滅菌方法。

【0008】

【発明の実施の形態】半透膜を構成する疎水性高分子として、例えば、ポリスルホン、ポリアミド、ポリイミド、ポリフェニルエーテル、ポリフェニレンスルフィド\*



【0010】親水性高分子としては、例えばポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが用いられ、単独で用いてもよいし、混合して用いてもよい。工業的にも比較的入手しやすいポリビニルピロリドンが好ましい。また、親水性高分子は分子量が異なる2種類以上を用いることも好ましい。その場合、重量平均分子量で5

倍以上異なるものを用いることが好ましい。【0011】本発明において半透膜を形成するために用いられる原液としては疎水性高分子、親水性高分子、溶媒、および添加剤からなることが好ましい。

【0012】溶媒については疎水性高分子、親水性高分子、添加剤の3者を良く溶かす両性溶媒が用いられる。ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、アセトアルデヒド、2-メチルピロリドンなどであるが、危険性、安定性、毒性の面からジメチルアセトアミドが好ましい。

【0013】添加剤はポリスルホンの貧溶媒で親水性高分子と相溶性を持つもので、アルコール、グリセリン、水、エステル類等であるが、プロセス適性の面から特に水が好ましい。

【0014】また、製膜原液の粘度は市販されている疎水性高分子の分子量が低いことから、親水性高分子の分子量に依存する。原液粘度の低下はその中空糸製膜時に糸切れ、糸揺れなどを起こし安定性を悪化させる。そのためPVPは高分子量のものを用いることが好ましく、PVPを混合して用いる場合には平均分子量を20万以

上に上げることが好ましい。【0015】次に製膜原液のポリマー濃度について述べる。前述の点からポリマー濃度は上げるに従って製膜性は良くなるが逆に空孔率が減少し、透水性能が低下するため最適範囲が存在する。本発明のように膜を乾燥させても高い選択透過性と低アルブミン透過性を兼ね備えた膜を得るためには疎水性高分子の濃度は10～20重量%が好ましく、さらに好ましくは12～18重量%、親水性高分子の濃度は2～20重量%が好ましく、さらに好ましくは3～15重量%である。さらに、分子量

\*などほとんどのエンジニアリングプラスチックを用いることができるが、下記示性式で表されるポリスルホンが特に好ましい。ポリスルホンは下記基本骨格からなるが、ベンゼン環部分を修飾したものも用いることができる。

【0009】

【化1】

の異なる2種類以上の親水性ポリマーを用いる場合には、原液中の分子量10万以上のポリマーの混和比率は1～10重量%が好ましい。高すぎると原液粘度が上昇し、製膜困難となるだけでなく、透水性、拡散性能が低下する傾向がある。逆に低すぎる場合、中高分子尿毒蛋白を透過させるための適当なネットワークを構築できない傾向がある。

【0016】次いで、製膜方法の一態様を以下に説明する。上述したような構成の製膜原液を芯液と同時に2重スリット管構造の口金から同時に吐出させ、中空糸膜を成形する。その後、所定の水洗、乾燥工程、クランプ工程を経た後、巻き取られ、適当な長さにカットした後、ケースに挿入され、ポッティング材によって端部を封止し、モジュール化される。

【0017】特に本発明の場合、モジュール化までの工程において、膜を保湿剤で保持し、乾燥工程を一切入れないという方法を用いず、膜の収縮を考慮した原液設計を行って、保湿剤を用いずに乾燥する操作を行うことにより、乾燥前透水性能に対する乾燥後透水性能が1/2以上の膜を得ることができる。

【0018】本発明の軽くて凍結せずかつ取り扱いが容易で親水性高分子の溶出が抑えられた半透膜を得るためには、まず架橋の工程において水分が必要である。本発明の製造方法においては、半透膜が、半透膜自重に対して100%以上の水分を抱液していればよく、重量軽減の意味から、好ましくは膜に対して100%以上、600%未満が好ましい。半透膜湿潤後のγ線照射・滅菌では、空気存在下でのγ線照射は励起した酸素ラジカルによって高分子の主鎖が切れ、分解が起こるため、CO<sub>2</sub>、N<sub>2</sub>、Ar、Heなどの不活性ガスで空気を置換した後、γ線照射を行うと分解が抑制され、架橋が主に起こるため親水性高分子の溶出が抑えられる。γ線照射量は10～50KGy、好ましくは10～30KGyである。

【0019】架橋処理により、疎水性高分子と親水性高分子が結合することで親水性高分子の溶出が減少し、後述する強制溶出試験における親水性高分子の溶出確認で

もピークが確認されず、半透膜中からの溶出量が10 ppm以下の膜とすることができる。ここでいう溶出量とは疎水性高分子と親水性高分子の良溶媒で、溶解度が0.5 g/1 ml以上であり、かつ水と混合しない溶媒に一定量の中空糸を分散・溶解させ、次に一定量の水相(0.1 N-塩化アンモニウム溶液(pH 9.5))へ親水性高分子を抽出し、その抽出液中の親水性高分子の濃度を意味する。かかる良溶媒としては、例えばポリスルホンとポリビニルピロリドンの場合、塩化メチレンが好適に用いられる。

【0020】これらの方法で作成された半透膜は疎水性高分子と親水性高分子のネットワークによって、その尿毒物質の拡散、有用蛋白であるアルブミンの阻止などの血液処理膜としての性能を発揮し、親水性高分子の溶出が少ないという特徴を有する。アルブミン透過率が3%を越えるような場合は低アルブミン血症や、高齢者の場合はその栄養状態に影響を及ぼす傾向があり、アルブミン透過率は3%以下であることが好ましい。尿毒物質としては、ビタミンB12、尿素、クレアチニン、尿酸などがあるが、それぞれ、135、188、175、165 ml/min以上のクリアランスを有することが実用上、好ましい。また、以上のような特性を得るためには、架橋後の膜中の親水性高分子の含有率が2~6重量%であることが好ましい。極端に低い場合は水濡れ性が低下し、血液と接触した際に凝固を引き起こす。また、架橋後の膜は5~15重量%の不溶化物を含んでいることが好ましい。

【0021】以上の通り、本発明により得られた半透膜は、湿潤保持剤の付着されていない状態で乾燥させる製造工程と、さらに製膜後架橋するという製造工程を採用することにより半透膜の乾燥前透水性能に対する乾燥後の透水性能が1/2以上であるという構造を形成することができる。その結果、ドライの状態で使用しても、透水性能の低下が少なく、かつ溶出物の漏れも少ないという優れた効果を有する透析器とすることができる。ドライ状態で使用できるため、軽く、凍結の心配がなく、取り扱いが容易で高性能な半透膜を提供することが出来、透析コストの削減にも寄与できる。また、乾燥による透析性能低下が少ないため、各種の温度・滅菌条件でも高い透析性能を実現する。同時に人体から見れば異物である親水性高分子の溶出を抑えることができ、医療用具の安全性を高めることができる。

【0022】本発明の透析器は人工腎臓、血漿分離膜、体外循環吸着用担体などの血液処理用途やエンドキシン除去フィルターなどの水処理分野にも適用可能である。

【0023】

【実施例】次に実施例に基づき本発明を説明する。  
実施例  
用いた測定法は以下の通りである。

(1) 透水性能の測定

中空糸両端部を封止したガラス管ミニモジュール(本数36本:有効長10cm)の中空糸内側に水圧100mmHgをかけ、外側へ流出してくる単位時間当たりの濾過量を測定した。

【0024】透水性能は下記の式で算出した。

【0025】

【数1】

$$UFR(ml/hr/m^2/mmHg) = \frac{Q_w}{P \times T \times A}$$

10

【0026】ここでQW:濾過量(ml) T:流出時間(hr) P:圧力(mmHg)

A:膜面積( $cm^2$ ) (中空糸内表面面積換算)

(2) 乾燥による性能変化の確認

湿潤剤が付着していなければ、そのまま下記条件で、乾燥しても良いが、付着している場合、湿潤剤を除くために、中空糸10gを150mlの純水に浸漬し、24時間放置する。この操作を2回繰り返した後、中空糸を100℃で24時間乾燥し、その前後での透水性能を測定する。

20

(3) 溶質のクリアランス測定

昭和57年9月発行日本文工臓器学会編ダイアライザー性能評価基準に基づいて行った。この中で測定方法が2種類あるが、本実験はTMP0mmHgを基準とした。各溶質の内、特にVB12は光による分解が起こるため、サンプリング後、測定当日のうちに測定することが望ましい。クリアランスは以下の式を用いて計算した。膜面積が異なるものについては、クリアランスから総括物質移動係数を計算し、そこから面積換算を行うことができる。

クリアランス

【0027】

【数2】

$$Cl(ml/min) = \frac{C_{Bi} - C_{Bo}}{C_{Bi}} \cdot Q_B$$

【0028】ここでC<sub>Bi</sub>:モジュール入口側濃度、

C<sub>Bo</sub>:モジュール出口側濃度

Q<sub>B</sub>:モジュール供給液量(ml/min)

40

(4) アルブミン透過率の測定

血液槽に温度37℃で保温したヘマトクリット30%、総蛋白量6.5g/dlの牛血(ヘパリン処理血)を用いて、中空糸内側にポンプで200ml/minで送った。その際、モジュール出口側の圧力を調整して、濾過量がモジュール面積1m<sup>2</sup>当たり20ml/min(すなわち1.6m<sup>2</sup>では32ml/min)かかるようにし、濾液、出口血液は血液槽に戻した。環流開始後1時間後に中空糸側入り口、出口の血液、濾液をサンプリングし、血液側をBCG法(ブロムクレゾールグリーン)

50

法、濾液側をCBB法キット（和光純薬）によって分析し、その濃度からアルブミン透過率（%）を算出した。

【0029】

【数3】

$$\text{アルブミン透過率 (\%)} = \frac{2 \times C_f}{(C_{Bi} + C_{Bo})} \times 100$$

【0030】ここでCF：濾液中、CBi：モジュール入り口、CBo：モジュール出口のアルブミン濃度

(5) 強制溶出試験における水層に移動した親水性高分子ポリビニルピロリドン濃度の測定透析モジュールを血液側から透析液側へ純水1リットルで洗浄し、モジュールから取り出した中空糸1gを塩化メチレン10mlに入れ、3時間攪拌して溶解し（仕込量10wt/vol%）、0.1N-塩化アンモニウム溶液（pH9.5）10mlで抽出を行い、そのまま、得られた塩化メチレン-水溶液を超遠心機（20000rpm×15min）で分離し、水層を細孔径0.5ミクロンのフィルターで濾過を行いサンプル液とした。

【0031】この溶液を温度23℃で東ソーTSK-gel-GMPWXL 2本直列につないだ理論段数（8900段×2）のカラムを用い、移動相として0.1N-塩化アンモニウム溶液（pH9.5）、流量 1.0ml/min、サンプル打ち込み量 0.2mlで分析を行った。9種の単分散ポリエチレングリコールを基準物質にして分子量校正を行い、標品のPVPのピーク面積-濃度検量線を作成し、サンプルのPVPピーク面積から水層（5ml）に移動したPVP濃度を求めた。PVPが検出されたサンプルは、回収率（水相への移動量）を標品から求め、その回収率を元に水相のPVP濃度から中空糸当たりの溶出量を換算して求めた。（6）元素分析法によるポリビニルピロリドンの含有率の測定γ線照射後のサンプルを常温、真空ポンプで乾固させ、その10mgをCHNコーダーで分析し、窒素含有量からポリビニルピロリドンの含有率を計算した。

（7）不溶物量の測定

γ線照射後の中空糸膜10gを取り、100mlのジメチルホルムアミドに溶解した。遠心分離機で1500rpm 10分で不溶物を分離し、上澄み液を捨てる。この操作を3回繰り返し、さらに純水100mlで洗浄、同様に遠心分離操作を3回繰り返し、残った固形物を蒸発乾固し、最後に真空ポンプで乾燥した。その重量から不溶物の含有率を求めた。

実施例1

ポリスルホン（アモコ社 Udel-P3500）4部、（アモコ社 Udel-P1700）1.2部、ポリビニルピロリドン（インターナショナルスペシャルプロダクツ社；以下ISP社と略す）K30 4部、ポリビニルピロリドン（ISP社K90）2部をジメチルアセトアミド77部、水1部を加熱溶解し、製膜原液とし

た。

【0032】原液粘度は50℃で13.4Pa・sであった。この原液を温度50℃の紡糸口金部へ送り、外径0.35mm、内径0.25mmの2重スリット管から芯液としてジメチルアセトアミド65部、水35部からなる溶液を吐出させ、中空糸膜を形成させた後、温度30℃、露点28℃で調湿し、10ミクロン以下のドライミストを加えた250mmのドライゾーン雰囲気を経て、ジメチルアセトアミド20重量%、水80重量%からなる温度40℃の凝固浴を通過させ、80℃60秒の水洗工程、135℃の乾燥工程を2分通過させ、160℃のクランプ工程を経て得られた中空糸膜を巻き取り束とした。この中空糸膜を1.6m<sup>2</sup>になるように、ケースに充填し、パッキングし、端部を両面開口させて、透析モジュールとした。モジュール化後、脱気工程を経た、温水（37℃）で、血液側を毎分200ml/minで1分充填した後、血液側を止め、不活性ガス（窒素）：圧力0.1MPa、15秒で充填水を押し出した。この時の中空糸膜の抱液率は320%であった。

【0033】透析液側も不活性ガスで置換後、最後に不活性ガス封入状態で湿潤状態のまま、γ線照射（25KGy）を行った。透水性能、各溶質におけるクリアランス、アルブミン透過率を測定したところ、尿素、クレアチニン、尿酸、リン酸、VB12のクリアランスはそれぞれ195ml/min、185ml/min、180ml/min、186ml/min、145ml/min、透水性能 756ml/hr/m<sup>2</sup>/mmHg、アルブミン透過率1.5%であった。

【0034】また、乾燥後の中空糸の透水性能は772ml/hr/m<sup>2</sup>/mmHgであり、性能低下は観測されなかった。さらに、中空糸膜中のポリビニルピロリドン量を元素分析法により測定したところ3.5%であった。また、γ線照射後の中空糸の不溶物量を測定したところ7.2%であった。強制溶出試験における中空糸膜から水層に移動したPVPの濃度を調べた結果、ピークが現れず検出されなかった。他の不活性ガスAr、CO<sub>2</sub>、Heでも同じ結果が得られた。

実施例2

ポリスルホン（アモコ社 Udel-P3500）4部、（アモコ社 Udel-P1700）1.2部、ポリビニルピロリドン（ISP社 K30）3部、ポリビニルピロリドン（ISP社K90）3部をジメチルアセトアミド77部、水1部を加熱溶解し、製膜原液とした。原液粘度は50℃で18Pa・sであった。実施例1と同様な工程を経てモジュールを作成した。

【0035】水押し出し後の中空糸膜の抱液率は330%であった。γ線照射（25KGy）後、透水性能、各溶質におけるクリアランス、アルブミン透過率を測定したところ、尿素、クレアチニン、尿酸、リン酸、VB12のクリアランスはそれぞれ193ml/min、18

2ml/min、178ml/min、184ml/min、142ml/min、透水性能 720ml/hr/m<sup>2</sup>/mmHg、アルブミン透過率1.8%であった。乾燥後の中空糸の透水性能は734 ml/hr/m<sup>2</sup>/mmHgであり、性能低下は観測されなかった。

【0036】さらに、中空糸膜中のポリビニルピロリドン量を元素分析法により測定したところ4.0%であった。また、γ線照射後の中空糸の不溶物量を測定したところ7.8%となった。強制溶出試験における中空糸膜から水層に移動したPVPの濃度を調べた結果、実施例1と同様に検出されなかった。他の不活性ガスAr、CO<sub>2</sub>、Heでも同じ結果が得られた。

#### 実施例3

ポリスルホン（アモコ社 Udel-P3500）4部、（アモコ社 Udel-P1700）12部、ポリビニルピロリドン（ISP社 K30）2部、ポリビニルピロリドン（ISP社 K90）4部をジメチルアセトアミド77部、水1部を加熱溶解し、製膜原液とした。原液粘度は50℃で23Pa・sであった。実施例1と同様な工程を経てモジュール化した。

【0037】水押し出し後の中空糸膜の抱液率は400%であった。γ線照射（25KGy）後、透水性能、各溶質におけるクリアランス、アルブミン透過率を測定したところ透水性能 702ml/hr/m<sup>2</sup>/mmHg、尿素、クレアチニン、尿酸、リン酸、VB12のクリアランスはそれぞれ191ml/min、180ml/min、175ml/min、181ml/min、140ml/min、アルブミン透過率1.0%であった。乾燥後の中空糸の透水性能は727 ml/hr/m<sup>2</sup>/mmHgであり、性能低下は観測されなかった。

【0038】さらに、中空糸膜中のポリビニルピロリドン量を元素分析法により測定したところ4.7%であった。また、γ線照射後の中空糸の不溶物量を測定したところ8.3%となった。強制溶出試験における中空糸膜から水層に移動したPVPの濃度を調べた結果、実施例1と同様に検出されなかった。他の不活性ガスAr、CO<sub>2</sub>、Heでも同じ結果が得られた。

#### 実施例4

ポリスルホン（アモコ社 Udel-P3500）4部、（アモコ社 Udel-P1700）12部、ポリビニルピロリドン（ISP社 K30）1部、ポリビニルピロリドン（ISP社 K90）5部をジメチルアセトアミド77部、水1部を加熱溶解し、製膜原液とした。原液粘度は50℃で29Pa・sであった。実施例1と同様な工程を経てモジュール化した。

【0039】水押し出し後の中空糸膜の抱液率は380%であった。γ線照射（25KGy）後、透水性能、各溶質におけるクリアランス、アルブミン透過率を測定したところ透水性能 675ml/hr/m<sup>2</sup>/mmHg、尿素、クレアチニン、尿酸、リン酸、VB12のク

リアランスはそれぞれ190ml/min、179ml/min、173ml/min、179ml/min、138ml/min、アルブミン透過率0.9%であった。乾燥後の中空糸の透水性能は668 ml/hr/m<sup>2</sup>/mmHgであり、性能低下は観測されなかった。

【0040】さらに、中空糸膜中のポリビニルピロリドン量を元素分析法により測定したところ5.1%であった。また、γ線照射後の中空糸の不溶物量を測定したところ8.9%となった。強制溶出試験における中空糸膜から水層に移動したPVPの濃度を調べた結果、実施例1と同様に検出されなかった。他の不活性ガスAr、CO<sub>2</sub>、Heでも同じ結果が得られた。

#### 実施例5

ポリスルホン（アモコ社 Udel-P3500）4部、（アモコ社 Udel-P1700）12部、ポリビニルピロリドン（ISP社 K90）6部をジメチルアセトアミド77部、水1部を加熱溶解し、製膜原液とした。原液粘度は50℃で38Pa・sであった。実施例1と同様な工程を経てモジュール化した。

20 【0041】水押し出し後の中空糸膜の抱液率は350%であった。γ線照射（25KGy）後、透水性能、各溶質におけるクリアランス、アルブミン透過率を測定したところ透水性能620ml/hr/m<sup>2</sup>/mmHg、尿素、クレアチニン、尿酸、リン酸、VB12のクリアランスはそれぞれ189ml/min、177ml/min、169ml/min、178ml/min、137ml/min、アルブミン透過率0.8%であった。乾燥後の中空糸の透水性能は656 ml/hr/m<sup>2</sup>/mmHgであり、性能低下は観測されなかった。

30 【0042】さらに、中空糸膜中のポリビニルピロリドン量を元素分析法により測定したところ5.5%であった。また、γ線照射後の中空糸の不溶物量を測定したところ9.2%となった。強制溶出試験における中空糸膜から水層に移動したPVPの濃度を調べた結果、実施例1と同様に検出されなかった。他の不活性ガスAr、CO<sub>2</sub>、Heでも同じ結果が得られた。

#### 比較例1

実施例1の条件で製膜された中空糸を用い、同様にモジュール化し、水充填せず、実施例1と同様に不活性ガスN<sub>2</sub>でモジュール内の空気を置換した後、γ線照射（25KGy）を行った。透水性能、各溶質におけるクリアランス、アルブミン透過率を測定したところ、尿素、クレアチニン、尿酸、リン酸、ビタミンB12のクリアランスはそれぞれ190ml/min、180ml/min、175ml/min、180ml/min、138ml/min、透水性能 807ml/hr/m<sup>2</sup>/mmHg、アルブミン透過率1.8%であった。さらに、中空糸膜中のポリビニルピロリドン量を元素分析法により測定したところ3.1%であった。また、γ線照射後の中空糸の不溶物量を測定したところ0.5%であ

Scanned with CamScanner

(7)

特開 2001-170167

11

12

た。強制溶出試験における中空糸膜から水層に移動した PVP の濃度を調べた結果、中空糸当たり 1758 ppm 検出された。

#### 比較例 2

実施例 1 の条件で製膜された中空糸を用い、同様にモジュール化し、水充填し、実施例 1 と同様の操作をし、不活性ガスの代わりに空気で押し出して、充填水を除去した。抱液率は 350% であった。不活性ガスへの置換は行わず、空気のまま  $\gamma$  線照射 (25 K G y) 後、透水性能、各溶質におけるクリアランス、アルブミン透過率を測定したところ、尿素、クレアチニン、尿酸、リン酸、ビタミン B12 のクリアランスはそれぞれ 188 ml/min、179 ml/min、173 ml/min、1 \*

\* 79 ml/min、137 ml/min、透水性能 850 ml/hr/m<sup>2</sup>/mmHg、アルブミン透過率 2.0% であった。さらに、中空糸膜中のポリビニルピロリドン量を元素分析法により測定したところ 3.0% であった。また、 $\gamma$  線照射後の中空糸の不溶物量を測定したところ 0.6% であった。強制溶出試験における中空糸膜から水層に移動した PVP の濃度を調べた結果、中空糸当たり 1862 ppm 検出された。

#### 【0043】

10 【発明の効果】本発明により、軽い・凍結しないなどの利点があるドライタイプの半透膜であって、かつ、透水性、透析性能にも優れた半透膜を内蔵した血液処理用透析器を提供することができる。

フロントページの続き

F ターム(参考) 4C077 AA05 BB01 GG05 GG07 KK01  
KK09 KK11 LL05 PP08 PP09  
PP13 PP15 PP18